Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. Gotthard Schettler

Tierexperimentelle Studien über hämatologische Veränderungen bei langdauernder Pyrexal- oder Pyriferverabfolgung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Frank Laessing
aus Hamburg

1963

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

ehem. Direktor: Professor Dr. med. Gotthard Schettler

Tierexperimentelle Studien über hämatologische Veränderungen bei langdauernder Pyrexal- oder Pyriferverabfolgung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Frank Laessing

aus Hamburg

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Heinz G r u n z e

Korreferent: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c.,
Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c.
Hans Freiherr v. K r e s s

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am 13.12.1963

Bei Herrn Privatdozent Dr. Grunze möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche Förderung der Arbeit sehr herzlich bedanken.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0034

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 1

A) Fragestellung 1

B) Literaturübersicht 4

1. Chemische und immunologische Charakterisierung des Pyrexal und Pyrifer. Applikationsart. 4

2. Ergebnisse früherer Arbeiten bei langzeitiger Pyrexal- oder Pyriferreizung. 5

3. Ergebnisse früherer Untersuchungen bei splenektomierten Probanden unter Pyrexal- oder Pyrifereinwirkung. 7

II. Eigene Untersuchungen 8

A) Vorversuch an Swissmäusen 9

1. Versuchsanordnung 9

a) Methodik 9

2. Ergebnisse 10

a) Verhalten der Gesamtleukozytenzahl 11

b) Verhalten der neutrophilen Granulozyten 11

c) Verhalten der Stabkernigen und Metamyelozyten 12

d) Verhalten der Lymphozyten 12

B) Meerschweinchenversuche 14

1. Versuchsanordnung 14

2. Ergebnisse 15

a) Verhalten des peripheren Blutbildes 15

α) Verhalten der Leukozytengesamtzahl 16

β) Verhalten der neutrophilen Granulozyten 16

γ) Verhalten der Stabkernigen 17

δ) Verhalten der Lymphozyten 18

ε) Zusammenfassende Betrachtung über das Verhalten des peripheren Blutbildes 19

ϱ) Verhalten der übrigen Zellen des peripheren Blutes 19

Seite

b) Zytologische Auswertung des Knochenmarks 20

c) Auswertung der zytologischen und histologischen Milz- sowie Leberpräparate. 24

d) Elektrophoresebefunde 25

e) Autopsiebefunde 26

III. Diskussion der Befunde 26

IV. Zusammenfassung 30

V. Anhang (Tabellen) 32

VI. Literaturverzeichnis 38

VII. Lebenslauf 44

I. Einleitung

A) Fragestellung

Für die Inangriffnahme der tierexperimentellen Untersuchungen, welche dieser Promotionsarbeit zugrunde liegen, waren zwei Überlegungen maßgebend. Eine davon fußt auf klinischen Erfahrungen:

1. Während über hämatologische Veränderungen bei einmaliger oder kurzdauernder Pyrexal- bezw. Pyriferverabfolgung schon viele experimentelle und klinische Daten vorliegen, fehlen diese völlig für Langzeitversuche, wie eine Durchsicht der Literatur ergab. Sofern solche in der Vergangenheit überhaupt ausgeführt worden sind, geschah dies lediglich zum Studium von Allgemeinreaktionen oder zur toxikologischen Prüfung. Es war deshalb von Interesse, durch eine Langzeitbehandlung mit den genannten Stoffen bei Versuchstieren die auftretenden hämatologischen Veränderungen zu studieren. Insbesondere sollte der Frage nachgegangen werden, ob es zu einer Erschöpfung der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks kommt oder ob umgekehrt bei solch einer Dauerbelastung überschiessende Reaktionen, wie leukämoide Reaktionen hervorgerufen werden können.

2. Klinische Erfahrungen besagen, dass es im Verlaufe völlig verschiedener, nicht leukämischer Bluterkrankungen zu leukämoiden Reaktionen kommen kann (HEILMEYER u. BEGEMANN 19, SCHMENGIER 51, SCHWEERS 53). Erwähnt seien hier nur die Sichelzellenanämie (HEILMEYER u. BEGEMANN 19), der hämolytische Ikterus (SCHWEERS 53), paroxysmale Hämoglobinurien (SCHWEERS 53) und Restitutionsphasen der Agranulozytose (APITZ 1, ROHR 48, SCHULTEN 52).

   Da leukämoide Reaktionen bei Krankheiten verschiedenster Ätiologie vorkommen können, ist eine Gliederung unter diesem Gesichtspunkt deshalb nicht möglich. Man vermag lediglich zu unterscheiden zwischen leukämoiden Reaktionen bei akuten und chronischen Erkrankungen. Für die zuerst genannten sind als Beispiele anzuführen das Coma diabetikum (BARNER 3, HEILMEYER u. BEGEMANN 19, HENSLER 22, SCHULTEN 52, SCHWEERS 53), die

Kohlenmonoxydvergiftung (HENSLER 22, SCHWEERS 53) und vor allem akute Infektionskrankheiten, wie etwa die Streptokokken- oder Staphylokokkensepsis, Pneumonien, Diphtherie, Scharlach, Pocken und das Erysipel (KRÄVSKI 30, KRÜMMEL u. STODTMEISTER 31, ÖHME 41, RIETTI 44, SCHINDLER 50, SEIGE u. JANSSEN 54, WALBACH 65).

Für die zweite Gruppe, die chronischen Erkrankungen, finden sich in der Literatur immer wieder Berichte über leukämoide Reaktionen bei der Tuberkulose (ARENDS 2, CUSTER u. CROCKER 9, ECKEL 10, ENGELBART u. KANTER 13, GEISLER u. WURM 15, GROSS 16, HALLHUBER 18, HEMMERLING u. SCHLEUSING 21, HENSLER 22, HUGHES 25, LASLO u. MARTON 32, LEUBNER u. INAMA 33, MATTISSEK 37, ÖHME u. JANSSEN 41, REINWEIN u. RÖSING 43, RIETTI 44, SCHULTEN 52). ÖHME u. JANSSEN und LEUBNER u. INAMA 33 hoben hervor, dass besonders die produktiv-exsudative chronische Lymphknotentuberkulose zu leukämoiden Reaktionen führe. Als Beispiele für die Gruppe chronischer Erkrankungen mit leukämoiden Reaktionen wären fernerhin maligne Tumoren (CHEN 8, FLEISCHER 14, NORDENSON 40, RIETTI 44, SEIGE u. JANSSEN 54, ZADEK 69) zu nennen. Leukämoide Reaktionen, also das Auftreten unreifer myeloischer Zellen im peripheren Blut mit mehr oder weniger starker Linksverschiebung der blutzellulären Elemente des Knochenmarks, wie SEIGE u. JANSSEN 54 diese Veränderung definierten, können bei malignen Tumoren nicht nur durch eine Metaplasie der übrigen hämatopoetisch differenten Organe (GRUNZE 17), wie etwa der Milz und Leber, hervorgerufen werden, sondern auch durch eine metastatisch bedingte Zerstörung der sogenannten "Knochenmarkschranke" (CHEN 8, FLEISCHER 14).

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertationsarbeit interessierte nun speziell die Frage, ob es möglich ist, mit Hilfe einer langdauernden Pyrexal- oder Pyriferverabfolgung eine Reaktion zu imitieren, wie sie bei chronischen Infektionskrankheiten vorliegt, und weiterhin zu prüfen, ob diese dauernde Überschwemmung mit knochenmarkstimulie-

renden Stoffen auch zu hämatologischen Reaktionen führt, die leukämoiden Reaktionen vergleichbar sind. Die Alternative, eine echte Infektion mittels Chemotherapie über 4 Monate graduell gleichmässig zu steuern, hätte wahrscheinlich bei Kleintieren unüberwindliche Schwierigkeiten bereitet.

Ausdruck und damit Kriterium einer übersteigerten Regenerationstätigkeit des hämatopoetischen Apparates sind nicht nur das Auftreten einer leukämoiden Reaktion oder einer starken Leukozytose, sondern auch eine graduell erhöhte Blutbildung in der Milz oder Leber, die über die Norm hinausgeht, wie sie sonst bei der betreffenden Tierspecies zu finden ist. Aus diesem Grunde wurden nicht nur die quantitativen Werte des peripheren Blutes und Knochenmarks erfasst, sondern auch Tupfpräparate und histologische Schnitte von Leber und Milz bei der abschliessenden Sektion angefertigt.

Bei Inangriffnahme der Versuche wurde von vornherein damit gerechnet, dass der Pyrexal- bzw. Pyriferreiz allein eventuell nicht ausreicht, um leukämoide Reaktionen oder eine vermehrte metaplastische Blutbildung auszulösen. Deshalb wurde die eine Hälfte der Tiere zusätzlich splenektomiert, um humorale Hemmfaktoren der Milz, wie sie u.a. von BÜCHERL u. SCHWAB 6, HEILMEYER 20, HOFF 24, PALMER 42, STREICHER 59 und TEMKA 63 angenommen werden, auszuschalten.

Erläuternd und kritisch sei abschliessend vermerkt, dass die Ansicht von ROHR 47, unreife Vorstufen der Blutzellen könnten nur bei extramedullärer Herkunft im peripheren Blut auftreten, heute nicht mehr so uneingeschränkt wie früher geteilt wird. HALLHUBER 18, KRAEVSKI 30, KRÜMEL u. STODTMEISTER 31, LEUBNER u. INAMA 33 und SEIGE u. JANSSEN 54 beobachteten klinisch Patienten, bei denen trotz Fehlens extramedullärer Blutbildungsherde eine leukämoide Reaktion im peripheren Blut vor dem Tode zu verzeichnen war. HOFF 23 bestätigte diese Erfahrung an Hand experimenteller Untersuchungen. Ursache für Abweichungen von der ROHR'schen Ansicht, die sicherlich auch heute noch zutrifft für Reaktionen im physiologischen Bereich, ist die Beobachtung von SEIGE u. JANSSEN 54, dass unreife weisse Vorstufen nicht so funktionsarm und immobil sind, wie früher u.a. auch von ROHR 47 angenommen wurde; und dass es unter Einwirkung eines starken Infektes, der zu einer Hyperplasie des Knochenmarks führt, durchaus zur Ausschüttung unreifer granulozytärer Elemente aus dem Knochenmark kommen kann.

Noch einfacher ist das Auftreten unreifer Vorstufen ohne metaplastische Blutbildung in den Fällen zu verstehen, wo das geschlossene Kapillarnetz des Knochenmarks durch metastatische Zerstörungen durchlöchert worden ist.

Die verschiedenen Möglichkeiten, welche zum Auftreten unreifer Zellen im peripheren Blut führen können, wurden an dieser Stelle deshalb erläuternd diskutiert, um deutlich zu machen, dass die histologische Untersuchung von Leber und Milz auf metaplastische Blutbildungsherde lediglich als zusätzliches Kriterium für eine eventuelle übermässige Regeneration des hämatopoetischen Apparates nicht aber als einziges Merkmal kritisch verwertet wurde.

B) Literaturübersicht

1. Chemische und immunologische Charakterisierung des Pyrexal und Pyrifer. Applikationsart.

Pyrifer, ein Präparat der Astawerke AG., Brackwede i.W., besteht aus Eiweißstoffen, gewonnen aus apathogenen Colibakterienstämmen. Pyrexal, eine gereinigte Bakterienfraktion der Dr. A. Wander GmbH., Bern, dagegen enthält nur Lipopolysaccharide von Salmonella abortus equi. Nicht nur beim Pyrifer, sondern auch bei dem reinen Lipopolysaccharid Pyrexal kommt es zur Bildung von homologen Antikörpern, welche progredient ein schnelleres Verschwinden des Lipopolysaccharids aus dem Blut bewirken, die Fieberreaktionen und Blutbildveränderungen jedoch nicht auslöschen (EICHENBERGER 12). Die Immunisierung ist nur ein Teil des Gewöhnungsfaktors, der sich bei langdauernder Einwirkung bakterieller Reizstoffe mehr und mehr verstärkt und dadurch die Antwort des Organismus auf den Reiz graduell zunehmend mindert (EICHENBERGER 12, HOFF 23, HUNDESHAGEN 26). Bei reinen Lipopolysacchariden, wie dem Pyrexal, soll diese Gewöhnung weniger ausgesprochen sein (EICHENBERGER 12).

Vergleichende Untersuchungen zeigten, dass bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion höhere Dosen verabreicht werden mussten, um gleiche Blutbildveränderungen wie bei der intravenösen Applikation zu erzielen (EICHENBERGER 12,

HUNDESHAGEN 26). Die von uns verwandte intraperitoneale Verabreichung ähnelt hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit mehr der intravenösen als der subcutanen oder intramuskulären Verabreichung.

2. Ergebnisse früherer Arbeiten bei langzeitiger Pyrexal- oder Pyriferreizung.

Wie bereits unter "Fragestellung" angeführt liegen hämatologische Ergebnisse hinsichtlich der Langzeiteinwirkung von Pyrexal oder Pyrifer nicht vor. EICHENBERGER 12 kontrollierte z.B. bei seinen länger dauernden Versuchen, die jedoch auch nur über 3 Wochen gingen, in welcher Zeit 11 x Pyrexal appliziert wurde, die Temperaturveränderungen, die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel, den Sauerstoffverbrauch, die hämodynamischen Wirkungen und die Beeinflussung der Blutgerinnung. Selbst die in den Arbeiten von HOFF 23 und HUNDESHAGEN 26 mitgeteilten Ergebnisse lassen sich noch nicht mit den hier vorliegenden Untersuchungen vergleichen, da die Pyrifer- bzw. Pyrexalverabreichung bei uns einmal über 5 Wochen und einmal über 4 Monate durchgeführt wurde.

Nachdem hämatologische Untersuchungen bei Langzeitverabreichung pyrogener Reizstoffe nicht vorliegen, seien hier lediglich zum besseren Verständnis kurz die Ergebnisse aufgeführt, wie sie durch einmalige oder kurzfristige Verabreichung gewonnen wurden. Es kann vorausgeschickt werden, dass die Pyrexalwirkung im Prinzip der des Pyrifer gleicht, nur schneller abläuft. Der Reaktionsablauf ist mehrphasig. Nach einem kurzfristigen initialen Abfall der Leukozytenwerte (1-2 Stunden für das Pyrexal und 2-3 Stunden für das Pyrifer) kommt es zu der bekannten Vermehrung der neutrophilen Granulozyten und dem relativen Abfall der Lymphozyten und Eosinophilen für etwa 3-5 Stunden beim Pyrexal und 4-7 Stunden beim Pyrifer.

Daran schliesst sich die Rückkehr der Granulozyten zur Norm und ein Wiederanstieg der Lymphozyten und Eosinophilen (HOFF 23, KEIDERLING 27) an. Untersuchungen über die hämatologischen Wirkungen des Pyrifer und Pyrexal im Kurzversuch,

wie sie oben kurz skizziert sind, wurden u.a. auch für das Pyrifer von MÖSCHLIN 38, SCHERER 49, WENZEL 67 und für das Pyrexal von BERG 5, BUSCHMANN 7, EHRHARDT 11, KELLER 29, KELLER u. HEILMEYER 28, LINKE 34, STREICHER 57, VOIT u. TILLING 64 mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt.

Diese verschiedenen Phasen werden besonders dann deutlich, wenn man nur in relativen, also Prozentzahlen, rechnet. Bei Betrachtung der Absolutzahlen, die im Gegensatz zu klinischen Bedürfnissen für wissenschaftliche Untersuchungen allein maßgebend sein sollten und deshalb in dieser Arbeit auch nur verwendet werden, wird diese Phasenänderung keinesfalls so deutlich, bzw. ist garnicht vorhanden. Bei Berücksichtigung der relativen Leukozytenwerte ist die Lymphozytopenie und Eosinopenie natürlich dann besonders ausgesprochen, wenn die Granulozytenerhöhung besonders hoch ist (EICHENBERGER 12, HOFF 23, STREICHER 57). Für Kurzversuche zeigte sich weiterhin von Bedeutung, dass bei hoher Dosierung der Pyrogenstoffe die initiale Granulozytopenie besonders ins Auge fiel. Der schon erwähnte beschleunigte Reaktionseintritt reiner Lipopolysaccharide ist nach WENDT 66 auf ein frühzeitiges Wirksamwerden des sekundären endogenen Pyrogens, das nach Reaktion des bakteriellen Endotoxins mit den neutrophilen Granulozyten aus diesen freigesetzt wird und für die sich daran anschliessenden Fieber- und Blutbildveränderungen verantwortlich ist, zurückzuführen.

Umgekehrt wird durch KEIDERLING 27 der verzögerte Reaktionseintritt und verlängerte Ablauf im akuten Reizversuch mit ungereinigter bakterieller Vaccine dadurch erklärt, dass die spezifischen Wirkstoffe, also die Lipopolysaccharide, erst freigesetzt werden müssten.

Während die hämatologischen Ergebnisse, wie sie durch den einmaligen Pyrexal- oder Pyriferreiz gewonnen werden, nur kurz aufzuführen waren, da sie nicht unbedingt Rückschlüsse auf mögliche Ergebnisse bei langdauernder Verabfolgung erlauben, müssen an dieser Stelle jetzt noch ausführliche Versuche von HOFF 23 beschrieben werden, dem es bei Kaninchen gelang, durch 3-4 Tage andauernde Pyriferreize, die er

immer während des Höhepunktes der eingetretenen Leukozytose setzte, leukämoide Reaktionen zu erzielen. Umgekehrt vermochte HOFF 23 auch durch wiederholte Pyriferverabfolgung während der initialen Leukopeniephase eine sehr starke Verminderung der Granulozyten zu erzeugen. Für die vorliegende Dissertationsarbeit ist deshalb von Interesse, ob durch länger dauernde Verabfolgung von bakteriellen Reizstoffen in gleichmässigen Abständen, wie sie mehr der kontinuierlichen Absonderung durch Erreger während Infektionskrankheiten entsprechen, ähnliche Veränderungen auftreten. Bei der Mehrzahl der Tiere fand HOFF jedoch nur hohe Leukozytosen mit regeneratorischer Linksversiebung, wie sie bei Infektionskrankheiten zu finden sind, und unreife granulozytäre Vorstufen, wie Myelozyten und Myeloblasten, kamen bei dieser Versuchsreihe nur bei einigen Tieren vor.

Ein wesentlicher Unterschied zu den Arbeiten von HOFF und der hier vorliegenden Untersuchung ist mit der Dosierung gegeben, die bei HOFF bis zu 15000 Einheiten Pyrifer pro Injektion hinaufging und bei uns nur 50 Einheiten pro Meerschweinchen betrug. Selbst bei Umrechnung pro Kilogramm Körpergewicht sind die von HOFF verwandten Dosen ungefähr 15 mal so hoch wie die unsrigen. Hinsichtlich der Toxinabsonderung würden die HOFF'schen Dosen mehr den Verhältnissen entsprechen, wie man sie bei akuten Infektionen findet. Absicht dieser Untersuchungen war es jedoch, mehr den chronisch schwelenden Charakter einer Infektion nachzuahmen, wie er z.B. bei der Lymphknotentuberkulose anzutreffen ist.

3. Ergebnisse früherer Untersuchungen bei splenektomierten Probanden unter Pyrexal- oder Pyrifereinwirkung.

Wie auf Seite 3 angeführt, wurde die Hälfte der Versuchstiere splenektomiert, um durch Fortnahme der splenogenen Hemmwirkung eine Disposition zu schaffen, die überschiessende hämatologische Reaktionen aufgrund irgendwelcher leukozytenstimulierender Reize erleichtert. Untersuchungen über Langzeitversuche, wie sie von uns durchgeführt worden sind, liegen in dieser Hinsicht nicht vor. Einmalige oder

kurzfristige Pyrexalreize bei splenektomierten Ratten wurden von STREICHER 57, 58, 60 durchgeführt. Er fand, dass entsprechend dem höheren Ausgangsniveau - hiermit ist die höhere Leukozytenzahl nach der Splenektomie gemeint - auf den Pyrexalreiz hin es dann auch zu einer höheren Gesamtleukozytenzahl kam.

In der Klinik wurden kurzfristig bakterielle Reizstoffe nach Splenektomie hauptsächlich im Rahmen der sogenannten Knochenmarkfunktionsproben benutzt, die von MOESCHLIN 38 mit Pyrifer inauguriert und später auch mit Pyrexal und anderen hochgereinigten Pyrogenen ausgeführt wurden (KELLER 29, KELLER u. HEILMEYER 28, LINKE 34, STREICHER u. SCHMIDT 60). Ähnlich wie bei den Tierversuchen ergaben diese Knochenmarkfunktionsproben bei Gesunden, denen eine normale Milz aus nicht hämatologischen Gründen entfernt worden war, 2 - 5 Wochen nach der Operation noch eine überschiessende Reaktion. Längere Zeit nach der Splenektomie vorgenommene erneute Prüfungen ergaben keine Abweichung von der Norm mehr (STREICHER u. SCHMIDT 60). In Fällen von Milzexstirpation bei splenopathischer Markhemmung (KELLER 29) fand sich postoperativ eine Normalisierung der Reaktion als Zeichen der Beseitigung des hemmenden Milzfaktors, die Reaktion war jedoch nicht überschiessend. Leukämoide Reaktionen nach Splenektomie bei gleichzeitiger Pyrexal- oder Pyrifer-reizung wurden bisher weder tierexperimentell noch klinisch beobachtet.

II. Eigene Untersuchungen

Ursprünglich war beabsichtigt, die Versuche an Mäusen durchzuführen. Nach achtwöchiger Versuchsdauer erlag das Tierkollektiv jedoch einer Mäusepockeninfektion. Die vor Versuchsbeginn, nach Splenektomie, nach einer Woche und nach 5 Wochen gezeitigten Zwischenergebnisse wiesen jedoch mit den später durchgeführten Hauptversuchen an Meerschweinchen solch eine Parallelität auf, dass sie diese indirekt stützen. Darüberhinaus vermittelten diese Versuche an Swissmäusen wertvolle erste Ergebnisse, die uns bei den späteren Meerschweinchenversuchen zu Gute kamen. Aus

diesen beiden soeben aufgeführten Gründen werden die Untersuchungen und Ergebnisse bei Swiss-Mäusen deshalb als Vorversuche hier mit aufgeführt.

A) Vorversuche an Swiss-Mäusen

1. Versuchsanordnung

Die Versuchsplanung und der zeitliche Ablauf gehen aus Abbildung 1 hervor.

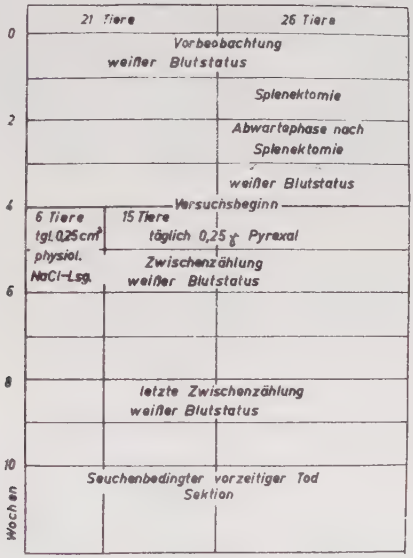

Abbildung 1. Versuchsanordnung für Langzeitverabfolgung von Pyrexal bei 15 Mäusen ohne Splenektomie und 26 mit Splenektomie. 6 Kontrolltiere wurden nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

a) Methodik

2 Tierkollektive von einmal 21 und einmal 26 Swiss-Mäusen wurden einer Vorbeobachtung unterworfen, um kranke Tiere auszuscheiden. Danach wurde ein weisser Blutstatus ausgeführt. Auf das rote Blutbild wurde absichtlich verzichtet, da dieses ausserhalb unserer Fragestellung lag und unnütze Blutverluste bei den Kleintieren vermieden werden sollten. Die am nächsten Tag folgende Splenektomie bei 26 Tieren wurde unter Chloräthylnarkose mittels eines 1 - 1 1/2 cm langen Paramedianschnittes durchgeführt, nachdem die Milz am Gefäßhilus sauber freipräpariert und abgebunden worden war. Die Bauchdecken wurden mit Wundklammern verschlossen, welche nach einer Woche spontan

abfielen. Als 2 Wochen nach der Splenektomie die Operationsfolgen makroskopisch abgeklungen und bei Stichproben Veränderungen der weissen Blutbildwerte nicht mehr zu verzeichnen waren, wurde der eigentliche Versuch begonnen. 41 Mäuse bekamen 0,25 ɣ Pyrexal intraperitoneal gespritzt, weitere 6 zum Vergleich physiologische Kochsalzlösung. Nach einer Woche und fünf Wochen wurden Zwischenzählungen zur Orientierung vorgenommen. Die Blutentnahme erfolgte jeweils 3-4 Stunden nach der Injektion durch Anschneiden der Schwanzarterie von ventral. Färbung der Blutausstriche nach Pappenheim in üblicher Weise. Ausgezählt wurden im Differentialausstrich 200 weisse Zellen. Auf die Kontrolle aller Tiere nach der 1. und 5. Woche wurde absichtlich verzichtet, um durch die interkurrente Blutentnahme möglichst wenige irritierende Faktoren in die Leukozytenregulation hineinzubringen. Da nach 8 Wochen der gesamte Mäusebestand kurzfristig an Mäusepocken einging und es zu einer Abschlußzählung nicht mehr kam, die ohnehin durch die hinzugetretene Infektion für die Untersuchung nicht mehr verwendbar gewesen wäre, liegen nur Werte einiger Mäuse aus den 3 Kollektiven vor. Sämtliche Tiere wurden seziert.

2. Ergebnisse

Die Resultate auf Grund der oben beschriebenen Versuchsanordnung gehen aus den Abbildungen 2 - 5 hervor.

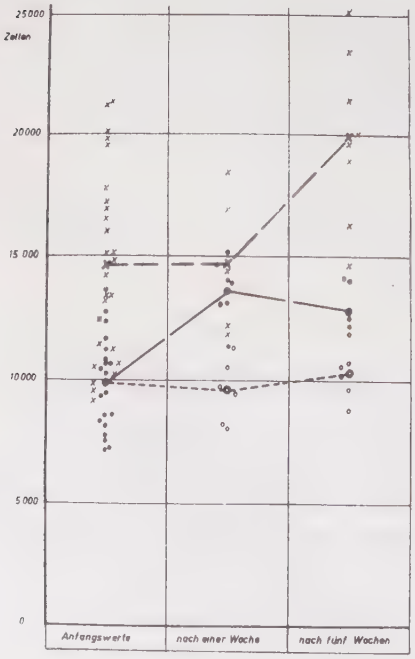

Abbildung 2.
Verhalten der Gesamtleukozytenzahl bei Swissmäusen unter täglicher Gabe von 0,25 ɣ Pyrexal.
____. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.
....o = nicht splenektomierte Tiere, zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

a) Gesamtleukozytenzahl.
Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, haben splenektomierte Tiere ein höheres Ausgangsniveau und auch einen steileren Anstieg. Die täglichen Injektionen als Irritationsreiz führten zu keinen Veränderungen, wie die Kontrollgruppe, welche lediglich physiologische Kochsalzlösung erhielt, zeigt.

b) Verhalten der neutrophilen Granulozyten.
Praktisch parallel zum Verhalten der Gesamtleukozytenzahl zeigt sich auch hier ein höheres Ausgangsniveau bei den splenektomierten Tieren, während jedoch bei den nicht splenektomierten Tieren zwischen der ersten und der fünften Woche kein Anstieg der Gesamtleukozytenzahl mehr zu verzeichnen war, ist dieser hinsichtlich der Neutrophilenzahl, wenn auch nur in geringer Weise, noch festzustellen.

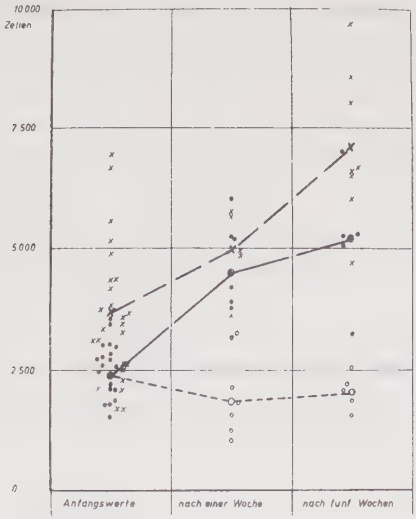

Abbildung 3.
Verhalten der neutrophilen Granulozyten bei Swissmäusen unter täglicher Gabe von 0,25 % Pyrexal.
_ _ _. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte sind zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.
....o = nicht splenektomierte Tiere, zur Kontrolle mit phys. Kochsalzlösung gespritzt.

c) Verhalten der Stabkernigen und Metamyelozyten.
Es findet sich praktisch ein ähnliches Verhalten, wie es in Abbildung 3 für die neutrophilen Granulozyten insgesamt dargestellt ist. Der mangelnde Anstieg von der 1. bis zur 5. Woche bei den splenektomierten Tieren kann wegen der geringen Anzahl der Tiere nicht abschliessend interpretiert werden. Wegen der bekannten Ringform der Neutrophilen der Mäuse macht die Differenzierung der einzelnen unreifen Vorstufen der Neutrophilen auch erhebliche Schwierigkeiten.

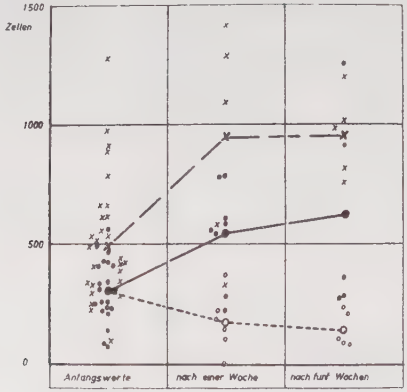

Abbildung 4.
Verhalten der Stabkernigen und Metamyelozyten (unreifere Vorstufen kamen während der Versuche nicht vor) bei Swissmäusen unter täglicher Gabe von 0,25 γ Pyrexal.
____. = Nicht splenektomierte Tiere. Ausgangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.
....o = nicht splenektomierte Tiere, zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

d) Verhalten der Lymphozyten.
Die Absolutwerte der Kontrolltiere und der nicht splenektomierten Tiere zeigen keine wesentlichen Verschiebungen. Dagegen kommt es bei den splenektomierten Tieren zu einem Anstieg, auf den in der Diskussion noch eingegangen wird.

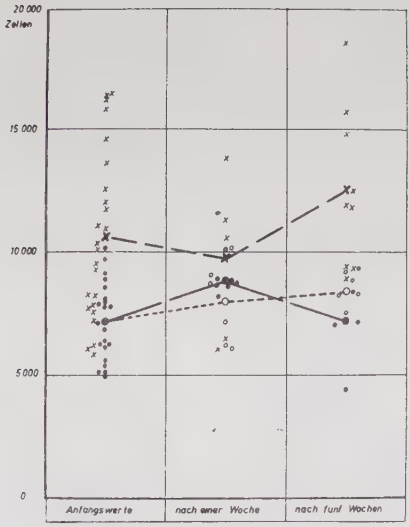

Abbildung 5.
Verhalten der Lymphozyten bei Swissmäusen unter täglicher Gabe von 0,25 γ Pyrexal.
____. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.
....o = nicht splenektomierte Tiere, zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

Sektion 8 Wochen nach Versuchsbeginn durch Spontantod. Die vor dem Tode mit einem struppigen Fell bewegungslos in der Ecke kauernden Tiere zeigten bei der Sektion eine weiche grosse Leber und Milz, soweit diese nicht extirpiert war, ausserdem fanden sich Exsudatansammlungen in den serösen Höhlen. Der gesamte makroskopische Befund liess in erster Linie an Mäusepocken denken. An den Einstichstellen fanden sich keine Nekrosen, die auf die Pyrexalbehandlung hätten zurückgeführt werden müssen. Mechanische oder durch lokale Wunden bedingte Reize, die mit zu den Veränderungen der Leukozyten hätten führen können, konnten somit durch das Sektionsergebnis ausgeschlossen werden.

B) Meerschweinchenversuche

1. Versuchsanordnung

Insgesamt wurden 13 nicht splenektomierten und 11 splenektomierten Tieren täglich 0,5 γ Pyrexal oder 50 Einheiten Pyrifer pro Tier appliziert. Versuchsplanung und Ablauf gehen, wie schon bei den Vorversuchen für Swissmäuse geschildert, in ähnlicher Weise aus der Abbildung 6 hervor.

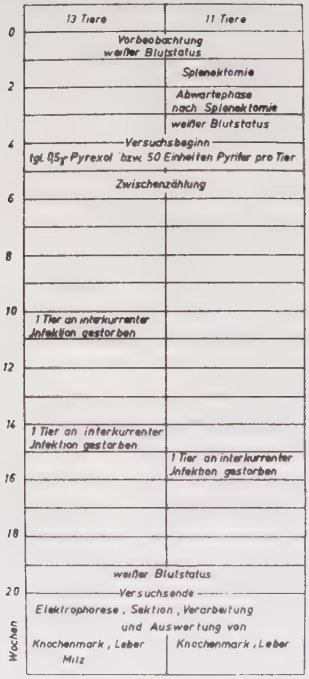

Abbildung 6.
Versuchsanordnung für Langzeitverabfolgung von Pyrexal und Pyrifer bei 13 Meerschweinchen ohne Splenektomie und 11 mit Splenektomie.

Nach einer Vorbeobachtungsphase wurde wiederum ein weisser Blutstatus angefertigt. Bei der Auswahl der Tiere wurde darauf geachtet, ausgewachsene Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 200 - 250 g zu verwenden. In der Vorbeobachtungsphase wurden mehrere Blutbildkontrollen durchgeführt, um an Hand des Konstantbleibens der Werte auch indirekt interkurrente Krankheiten ausschliessen zu können. Die Splenektomie wurde in Äthernarkose mittels eines 2 cm langen Paramedianschnittes im linken Oberbauch unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Nach Freipräparieren des Milzhilus wurden die Gefäße mit Catgut abgebunden

und anschliessend die Bauchhaut schichtweise verschlossen. Der Blutverlust war gering, die Tiere wachten sämtlich innerhalb der nächsten Viertelstunde nach der Operation wieder auf und waren nach einer Stunde wieder normal bewegungsfähig. Nach der Splenektomie wurde mittels mehrfacher Kontrollen des weissen Blutbildes abgewartet, bis die Operationsreaktion abgeklungen war, dies war in 14 Tagen geschehen. Die Knochenmarkstimulierung mit Pyrexal oder Pyrifer wurde täglich 4 Monate lang mit nur sonntäglicher Pause vorgenommen. Interkurrent starben 3 Tiere, ohne dass die Sektion makroskopisch einen auffälligen Befund ergab. Zwischenzählungen wurden nach einer Woche - wie bei den Mäusen 3 - 4 Stunden nach der Injektion - und abschliessende Zählungen nach 4 Monaten vorgenommen. Dem finalen Blutstatus schloss sich die Tötung und Autopsie an. Neben Knochenmark-, Milz- und Leberausstrichen wurden von allen 3 Organen auch histologische Schnitte angefertigt. Während der Tötung wurden die Tiere ausgeblutet und mit dem ernaltenen Untersuchungsmaterial eine Serumelektrophorese ausgeführt. Diese sollte einmal orientierend zeigen, welche Eiweißveränderungen im Rahmen solch einer chronischen, viermonatigen Langzeitverabfolgung von bakteriellen Pyrogenen auftreten, und zum anderen sollten sie ausserdem indirekt neben der Autopsie als Kontrolle dafür dienen, dass nicht irgendwelche Zweitkrankheiten zusätzlich hinzugetreten waren, die falsche Ergebnisse hätten verursachen können. Die peripheren Blutausstriche wurden wie üblich durch Auszählung von 200 Zellen differenziert. Die Auszählung des Sternalmarks geschah nach ROHR durch Differenzierung 500 weisser Zellen. Leber- und Milzausstriche wurden entsprechend den Anweisungen von MOESCHLIN 39 und SÖDERSTRÖM 55 ausgewertet.

2. Ergebnisse

a) Verhalten des peripheren Blutbildes.

Die Resultate können aus den Abbildungen 7 - 10 abgelesen werden. Eine Untergliederung in Pyrexal- und Pyrifertiere wurde nicht vorgenommen, da keine Unterschiede vorhanden waren. Die eingangs in der Literatur für die Kurzversuche erhobenen Unterschiede hinsichtlich des Wirkungseintrittes spielen bei den Langzeitversuchen keine Rolle. Für alle 4 Kurven gilt, dass der nach einer Woche erhobene Wert nicht vergleichbar ist mit den Anfangswerten und den Werten nach 4 Monaten, da nach einer Woche nur

je 5 Tiere als Stichproben kontrolliert wurden. Auf die Zählung bei den übrigen Tieren wurde verzichtet, um durch Blutverluste keine zusätzlichen irritierenden Faktoren für die Leukozytenregulation zu verursachen. Zusammengefasst wurden folgende Ergebnisse erhalten:

α) Verhalten der Leukozytengesamtzahl.

Wie schon bei den Mäuseversuchen zeigen auch hier die splenektomierten Tiere wiederum ein erhöhtes Ausgangsniveau, das interessanterweise trotz erheblichen Leukozytenanstiegs nach einer Woche in unveränderter Höhe gegenüber den nicht splenektomierten Tieren besteht.

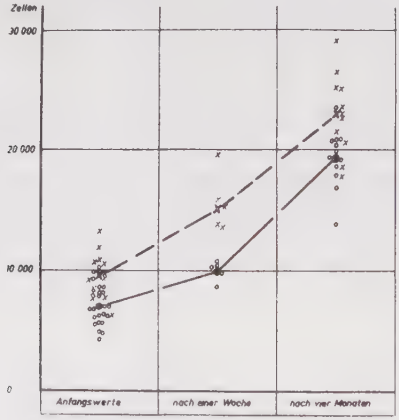

Abbildung 7.
Verhalten der Gesamtleukozytenzahl bei Meerschweinchen unter Gabe von 0,5‰ Pyrexal oder 50 Einheiten Pyrifer.
____. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.

β) Verhalten der neutrophilen Granulozyten.

Es ergibt sich ungefähr ein paralleles Verhalten zu den Verhältnissen der Gesamtleukozytenzahl, wie sie in Abbildung 7 dargestellt sind.

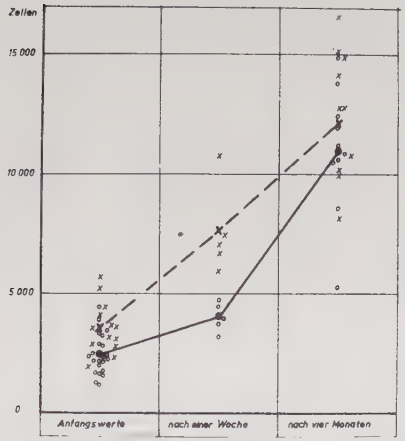

Abbildung 8.
Verhalten der neutrophilen Granulozyten bei Meerschweinchen unter Gabe von 0,5 γ Pyrexal oder 50 Einheiten Pyrifer.
____. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.

γ) Verhalten der Stabkernigen. Unreifere Vorstufen kamen während der Versuchsreihe nicht vor. Aus der Kurve wird trotz erheblicher Streuung der Einzelwerte ersichtlich, dass bei den splenektomierten Tieren die Stabkernigen eine Tendenz zu höheren Werten als bei den nicht splenektomierten Tieren zeigen.

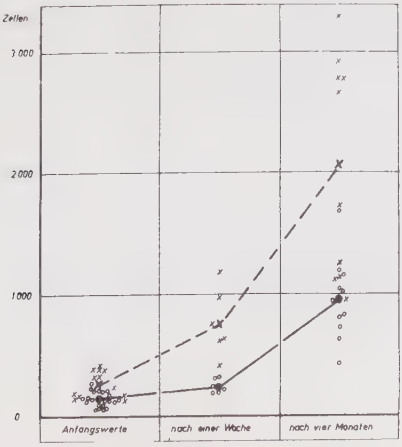

Abbildung 9.
Verhalten der Stabkernigen bei Meerschweinchen unter Gabe von 0,5 γ Pyrexal oder 50 Einheiten Pyrifer.
. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.

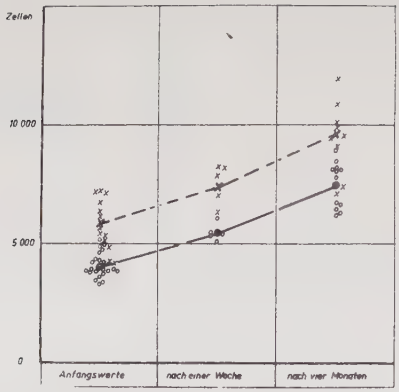

Abbildung 10.
Verhalten der Lymphozyten bei Meerschweinchen unter Gabe von 0,5 % Pyrexal oder 50 Einheiten Pyrifer.
____. = nicht splenektomierte Tiere, Anfangswerte zugleich Normalwerte.
----x = splenektomierte Tiere.

§) Verhalten der Lymphozyten.

Ähnlich wie bei den Swissmäusen findet sich hier bei den splenektomierten Tieren nicht nur ein Anstieg bei den neutrophilen Granulozyten, sondern auch der Lymphozyten, welcher über 4 Monate unverändert anhält. In diesem Falle zeigen aber auch die splenektomierten Tiere eine Lymphozytenvermehrung, die sich in einem ständigen Anstieg während der 4 Monate äussert. Interessant ist, dass zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren von vornherein das Ausgangsniveau, also 14 Tage nach der Splenektomie, verschieden war, ein Befund, der bei den Swissmäusen auch zu erheben war. Ferner ist auffallend, dass ähnlich wie bei den Gesamtleukozyten und den neutrophilen Granulozyten auch bei den Lymphozyten die Differenz des Ausgangsniveaus gleichbleibend erhalten bleibt bis zum Abschluß des Versuchs nach 4 Monaten.

ε) Zusammenfassende Betrachtung der Resultate über das Verhalten des peripheren Blutbildes.

An dieser Stelle soll nur darauf hingewiesen werden, dass ähnlich wie bei den Swissmäusen auch bei den Meerschweinchen es während der nun viermonatigen Versuchsdauer zu keiner leukämoiden Reaktion kam, vielmehr resultierte die Leukozytenvermehrung aufgrund einer neutrophilen reifen Leukozytose und einer Vermehrung der Lymphozyten zugleich. Die gefundenen Unterschiede zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren erwiesen sich auch bei statistischer Auswertung, wobei die Differenz zweier Mittelwerte auf Signifikanz geprüft wurde, als signifikant. Qualitativ fiel weiterhin auf, dass die bei den splenektomierten Tieren auftretende Lymphozytose sich in erster Linie aus grossen Lymphozyten mit lockerem Kern zusammensetzte, welche anteilmässig stärker vorhanden waren als bei den nicht Splenektomierten, auch nach der Pyrexal- und Pyriferreizung.

ϕ) Verhalten der übrigen Zellen des peripheren Blutes.

Das Verhalten der Monozyten, Eosinophilen und Basophilen ist anhand der Mittelwerte im Anhang der Tabelle 1 dargestellt. Auf sie wird weder hier noch in der Diskussion näher eingegangen, da sich hinsichtlich der Knochenmarkfunktion teils wegen der kleinen Zahl dieser Zellen, teils wegen deren extramedullärer Bildungsstätten keine Rückschlüsse ziehen lassen (ein erheblicher Teil der Monozyten stammt z.B. aus dem RES bei Infektionen).

Als auffallender Befund soll ohne eingehendere Diskussion hier jedoch hervorgehoben werden, dass die splenektomierten Tiere gegenüber den nicht splenektomierten Tieren sowohl vor Versuchsbeginn als auch nach langdauernder Pyrexal- und Pyriferreizung eindeutig niedrigere Eosinophilen- und Basophilenwerte hatten und dass der Anstieg der Monozyten unter der

Reizstoffapplikation sowohl bei splenektomierten als auch nicht splenektomierten Tieren prozentual gegenüber sämtlichen anderen Blutzellen am stärksten war.

b) Zytologische Auswertung des Knochenmarks.

Entsprechend den Anweisungen von ROHR 46 wurden 500 weisse Zellen bei 5 Normaltieren, 6 nicht splenektomierten und 10 splenektomierten Tieren ausgezählt. Die Auswertung wurde nur an solchen Stellen des Knochenmarks vorgenommen, wo die Zellen in einer Schicht lagen und gut differenziert werden konnten. Diese Einschränkung muß gemacht werden, da es in den dichteren Lagen praktisch unmöglich ist, Myeloblasten von Promyelozyten und Myelozyten zu unterscheiden. Selbst in den dünneren Ausstrichstellen fällt dieses mangels charakteristischer Granulaveränderungen beim Meerschweinchen schon schwer. Dieser Nachteil war für unsere Fragestellung jedoch nicht so schwerwiegend, da es uns vor allem darauf ankam, festzustellen, wie das Verhältnis von reifen zu unreifen weissen Vorstufen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen war. Die reifen neutrophilen Vorstufen, also die Metamyelozyten, Stabkernigen und Segmentkernigen, sind jedoch eindeutig differenzierbar und können sehr leicht von den mehr rundkernigen, unreiferen Vorstufen abgegrenzt werden.

Das Ergebnis dieser Knochenmarkauszählung war recht eindeutig und stützt die Befunde, welche im peripheren Blut erhoben werden konnten. Wie dort zeigte sich nämlich auch im Knochenmark, dass die Vermehrung der Neutrophilen ausschliesslich aufgrund einer Erhöhung der reifen Neutrophilen erfolgte. Für das Knochenmark bedeutet dies, dass die periphere Neutrophilenvermehrung mittels einer erhöhten Reifungsgeschwindigkeit erzeugt wurde. Denn die andere Möglichkeit, dass eine vermehrte metaplastische Blutbildung auxiliär während der Dauerreizung eingetreten wäre, um die reife Leukozytose zu erhalten und kontinuierlich noch etwas zu steigern, lässt sich aufgrund der Autopsie, der Organabstriche und insbesondere auch der histologischen Untersuchung von Milz und Knochenmark ausschliessen.

Nicht endgültig beantworten lässt sich dagegen die Frage, ob die stets etwas höheren Neutrophilenwerte

der splenektomierten Tiere aufgrund einer noch kürzeren Ausreifungszeit, als sie bei den nicht splenektomierten Tieren ohnehin schon zu verzeichnen war, hervorgerufen wurde oder ob eine verminderte Zerstörung der Leukozyten in der Peripherie aufgrund des Fehlens der Milz eine Rolle spielte. Beide Möglichkeiten wären zu diskutieren. Im ersten Fall würde der Wegfall eines Hemmstoffes eine Rolle spielen, im zuletzt genannten wären es mehr mechanisch anatomische Momente, da die Milz ein bevorzugter Destruktionsort von Blutzellen ist.

Der Befund einer Vermehrung der reifen neutrophilen Granulozyten im Knochenmark fand sich zytologisch bei splenektomierten wie nicht splenektomierten Tieren, die mit Pyrexal oder Pyrifer gereizt worden waren, in ungefähr gleicher Stärke im Vergleich zu den Normaltieren, die einen größeren Prozentsatz an rundkernigen neutrophilen Vorstufen aufzuweisen hatten. Der Unterschied zwischen den splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren war quantitativ so geringfügig, dass bei Auszählung im Blindversuch nicht gesagt werden konnte, ob es sich wohl um ein splenektomiertes oder ein nicht splenektomiertes Tier handelte. Dagegen konnte immer unterschieden werden zwischen normalen Kontrolltieren und mit Pyrexal oder Pyrifer chronisch gereizten Versuchstieren. Sofern die Vermehrung der reifen Neutrophilen bei den splenektomierten Tieren nicht à conto einer verminderten Zerstörung in der Peripherie aufgrund des Wegfalls der Milz anzunehmen ist und es sich um eine erhöhte Regenerationsleistung des Knochenmarks handelt, würde auch die Tatsache, dass die Werte der reifen Neutrophilen bei splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren im Knochenmark ungefähr gleich sind, mehr dafür sprechen, dass nicht eine quantitative Vermehrung

der Neutrophilen im Knochenmark eine Rolle spiele, sondern mehr eine erhöhte Ausreifungsgeschwindigkeit der vorhandenen Elemente.

Der Befund an sich, nämlich die Vermehrung der reifen neutrophilen Elemente im Knochenmark bei den mit Pyrexal oder Pyrifer behandelten Tieren kommt sehr schön in den unten stehenden Mikrofotos und auch in Tabelle 3 des Anhanges anhand der Mittelwerte zum Ausdruck.

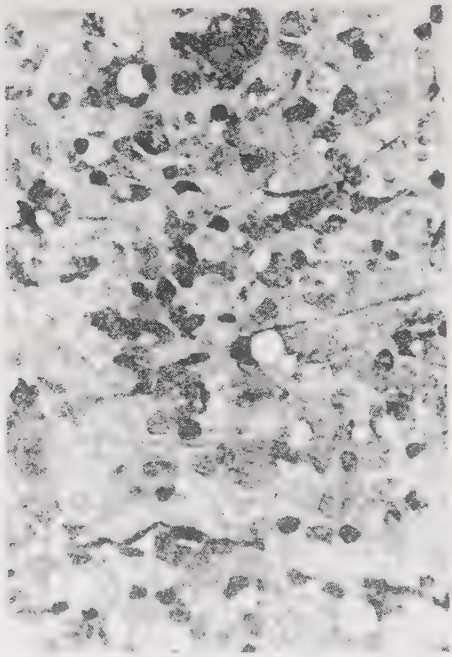

Abbildung 11.
Sternalmarkausstrich eines gesunden Kontrolltieres. Pappenheimfärbung. Gegenüber dem chronisch pyrexalgereizten Tier, dessen Knochenmarkausstrich in Abbildung 12 abgebildet ist, fällt auf, dass die unreifen neutrophilen Vorstufen mit rundem oder ovalem Kern gegenüber den reifen Segmentkernigen sowie Stabkernigen und Metamyelozyten deutlich überwiegen.

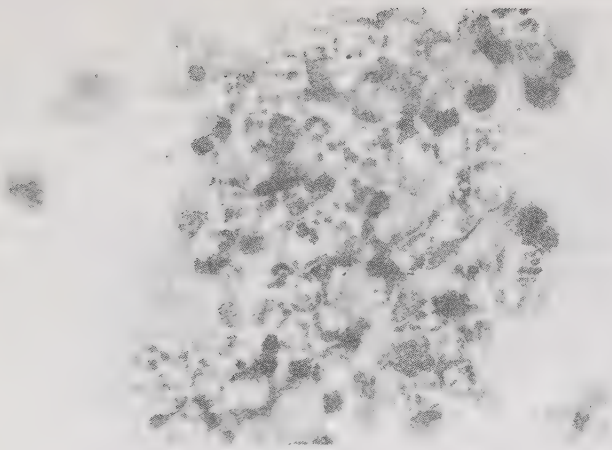

Abbildung 12.
Knochenmarkausstrich eines chronisch mit Pyrexal behandelten Tieres. Pappenheimfärbung. Wie bereits in Legende 11 ausgeführt wurde, wird die Zunahme der reifen neutrophilen Elemente deutlich.

Die histologische Auswertung der Knochenmarkschnitte bestätigte den Befund, wie er an Hand der Ausstrichpräparate quantitativ objektiviert werden konnte. Der Versuch, mittels einer Silberimprägnierung Unterschiede in der Retikulinfaserbildung zwischen Normaltieren und mit Pyrexal oder Pyrifer behandelten Tieren aufzudecken, ergab keine verwertbaren Befunde.

Als Nebenbefund sei schliesslich noch abschliessend vermerkt, dass die Auszählung der Knochenmarkausstriche bei den mit Pyrexal oder mit Pyrifer behandelten Tieren nicht nur eine Vermehrung der reifen neutrophilen Elemente, sondern auch eine Vermehrung der Erythroblasten gegenüber der Kontrollgruppe aufdeckte. Dagegen waren die lymphoiden Retikulumzellen bei der Kontrollgruppe höher als bei der mit Pyrifer oder Pyrexal behandelten Versuchsgruppe. Auch darin kommt zum Ausdruck, dass die normalen Kontrolltiere, gewissermassen während des Ruhestadiums, ein nicht so "reifes" Mark zeigen wie die mit Pyrexal oder Pyrifer gereizten Tiere.

c) Auswertung der zytologischen und histologischen Milz- sowie Leberpräparate.

Weder in den Ausstrich- noch den histologischen Leberpräparaten fanden sich Anzeichen einer extramedullären Hämatopoese. Die aufgrund des chronischen Toxinreizes verständlichen unspezifischen Leberveränderungen, wie trübe Schwellung und leichte Verfettung, ganz vereinzelt nur Nekrosen, waren graduell nur leicht bis mäßig ausgeprägt. Vereinzelt aufgetretene Rundzellinfiltrate waren nur geringgradig und eindeutig lymphatischer und histiozytärer Natur.

Die Auszählung der Milzausstriche, welche wir besonders unter dem Gesichtspunkt eventueller Plasmazellveränderungen vornahmen, ergab keine verwertbaren quantitativen oder qualitativen Unterschiede. Vereinzelte Erythroblasten und neutrophile Vorstufen kommen in Milzausstrichen von Meerschweinchen hin und wieder einmal vor, wie auch SCHERMER 49 hervorhebt. Deswegen kann jedoch noch nicht von extramedullärer Hämatopoese gesprochen werden, was besonders dann deutlich wird, wenn man die Milz im histologischen Präparat betrachtet. Von diesen ganz vereinzelten erythrozytären und neutrophilen Vorstufen abgesehen - Megakaryozyten waren in solchen Fällen nicht vorhanden - fanden sich bei den mit Pyrifer oder Pyrexal behandelten Tieren keine Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren bis auf ein Versuchstier, dass einen nennenswerten Anteil sowohl erythroblastischer wie auch neutrophiler Elemente aufwies. In diesem Präparat kamen auch vereinzelte Megakaryozyten vor, so dass von einer regelrechten extramedullären Hämatopoese gesprochen werden konnte. Bereits die Routinezählung während des Versuchs wie auch mehrfache Nachmusterungen des peripheren Blutausstriches ergaben jedoch nicht, dass dieses Tier sich etwa durch eine besonders starke Linksverschiebung oder gar eine leukämoide Reaktion ausgezeichnet hätte.

Unter den 11 nicht splenektomierten Tieren wies es lediglich den dritthöchsten Stabkernigenwert auf. Der Milzausstrich dieses Tieres wird in Abbildung 13 gezeigt.

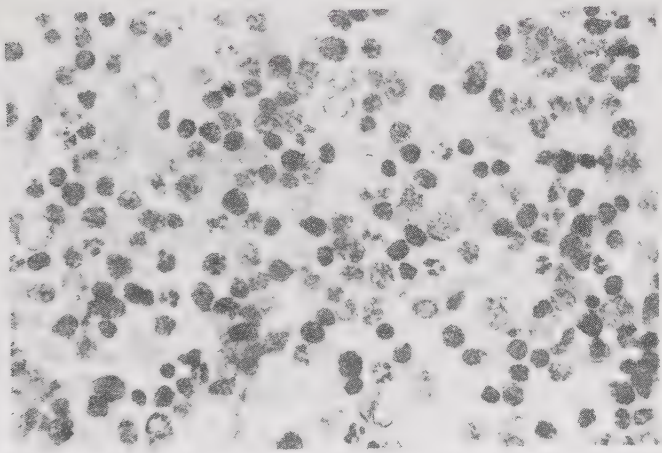

Abbildung 13.
Milzausstrich eines mit Pyrifer behandelten Tieres. Pappenheimfärbung. Vorliegen einer extramedullären Hämatopoese. Es fallen besonders die erythropoetischen Vorstufen auf.

d) Elektrophoresebefunde.

Wie bereits auf Seite 15 erwähnt, führten wir bei allen Tieren abschliessend eine Elektrophoresebestimmung durch, um eine doppelte Kontrolle dafür zu haben, dass eventuelle aus dem üblichen Reaktionsbereich herausspringende Blutwerte nicht durch zusätzliche Irritation erfolgt waren. Wie noch anzuführen sein wird, ergab die Autopsie der Versuchstiere keinen Anhalt für solche

andersartigen Irritationen. Dementsprechend waren die Elektrophoresediagramme am Schluß des Versuchs recht einheitlich bei allen Tieren; lediglich das mit extramedullärer Hämatopoese machte eine leichte Ausnahme. Im Vergleich zu den Kontrolltieren fand sich bei allen mit Pyrexal oder Pyrifer behandelten Versuchstieren ein leichter Abfall der Albumine und eine geringe Erhöhung der γ-Globuline, sowie eine stärkere der α_2-Globuline. Die α_1-Globuline waren unverändert oder eher etwas abgefallen gegenüber den Kontrolltieren. Das Tier, welches extramedulläre Blutbildung aufwies, zeigte gegenüber den übrigen mit Pyrexal oder Pyrifer gereizten Tieren einen stärkeren Albuminabfall und erhöhten α_2-Globulinanstieg auf. Die zahlenmässige Aufstellung dieser Befunde erfolgt in Tabelle 4 des Anhangs.

e) Autopsiebefunde.

Wie schon unter d) erwähnt, deckte die Autopsie der Versuchstiere keine auffälligen Veränderungen an den Organen auf. Insbesondere zeigten sich Peritoneum und Darm sowie Einstichstellen reizlos. Nennenswerte Verwachsungen von Krankheitswert, wie sie als Folge der Milzexstirpation hätten auftreten können, wurden ebenfalls nicht festgestellt. Desgleichen fehlten abgekapselte Abszesse oder umschriebene entzündliche Veränderungen des Netzes, die für leukozytenstimulierende Effekte hätten verantwortlich gemacht werden können.

III. Diskussion der Befunde.

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben sowohl bei Mäusen als aber auch insbesondere bei Meerschweinchen, dass unter langdauernder Pyrexal- oder Pyrifergabe auch noch nach 4 Monaten im Prinzip dieselben hämatologischen Veränderungen auftreten, wie sie bereits durch Einzelinjektionen erzielt werden können. Es kommt also auch bei langdauernder Stimulierung des

hämatopoetischen Apparates nicht zu einer Erschöpfung der Regenerationsfähigkeit. Desgleichen werden durch Pyrexal oder Pyrifer in der Peripherie keine Leukozytenabbaumechanismen aktiviert, die durch das Regenerationsvermögen nicht kompensiert werden könnten.

Was die Neutrophilen angeht, so wird die Leukozytose durch eine beschleunigte Ausreifung im Knochenmark, nicht jedoch durch eine überstürzte Ausschüttung unreifer Elemente in das periphere Blut bewirkt. Während der gesamten 4 Monate ließ sich während der Zwischen- und Endzählung, sowie auch bei einzelnen hier nicht näher aufgeführten Stichproben, lediglich eine Granulozytenvermehrung aufgrund der reifsten Elemente, nämlich der Segmentkernigen und der Stabkernigen feststellen. Eine Ausbildung leukämoider Reaktionen, wie sie HOFF 23 unter anderen Versuchsbedingungen erreichte, konnte bei dieser Untersuchung, die täglich einen gleichstarken Reiz setzte, nicht beobachtet werden. Die nur in einem Falle bei 21 Versuchstieren beobachtete metaplastische Blutbildung in der Milz führte nicht zu einer Vermehrung unreifer neutrophiler oder erythropoetischer Vorstufen in der Peripherie, obgleich die Veränderungen in der Milz sehr ausgesprochen waren.

Die Kontrolle der Elektrophoresewerte ergab, dass die von uns eingehaltene Versuchsanordnung zu humoralen Veränderungen geführt hat, wie sie ähnlich bei chronischen Infektionen gesehen werden (MÄRKI 35, MÄRKI u. WUHRMANN 36). Nur die γ-Globulinerhöhung war nicht ganz so ausgesprochen, wie man es sonst in der Humanpathologie sieht. Die quantitativen α_2-Veränderungen stimmten dagegen mit den klinischen Erfahrungen völlig überein. Auch das Verhalten der Monozyten ähnelt dem einer chronischen Infektion. Da diese Bluteiweißveränderungen, die sowohl bei splenektomierten als auch bei nicht splenektomierten Tieren in gleichem Ausmaß anzutreffen waren, sich in jedem Falle nachweisen liessen, darf indirekt geschlossen werden, dass das Knochenmark stimulierende, chronische Reize, wie sie von Infektionen ausgehen können, allein nicht ausreichen, um krankhafte Reaktionsformen des hämatopoetischen Apparates, um die es sich ja bei der leukämoiden Reaktion handelt, hervorzurufen.

Die vor der Pyrexal- oder Pyriferbehandlung erhobenen unterschiedlichen Blutbefunde bei nicht splenektomierten und splenektomierten Tieren, stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen überein (BEGEMANN u. GEHLE 4, BÜCHERL u. SCHWAB 6, HEILMEYER 20, PALMER 42, STREICHER 59, SZASZ 61). Wie auch bei uns wurde dort in Tierversuchen oder in der Humanmedizin beim Gesunden eine Leukozytose gefunden, die sich sowohl auf die Granulozyten wie auch die Lymphozyten, was in der Klinik bisher weniger bekannt ist, erstreckte. Auch wir fanden, dass bei den Lymphozyten nach der Splenektomie sich ein größerer Anteil von großen Lymphozyten mit lockerem Kern findet als vorher. Ein Teil dieser "lymphoiden Elemente" dürfte retikulo-histiozytärer Abkunft sein.

Mit zunehmender Pyrexal- oder Pyriferreizung wird die Leukozytose auf Grund einer Zunahme aller weissen Blutzellen, wobei z.B. die in dieser Arbeit nicht näher analysierten Monozyten relativ den höchsten Anstieg zeigen, stärker. Eine Gewöhnung, wie sie für bakterielle Reizstoffe oft beschrieben wurde (EICHENBERGER 12, HOFF 23, HUNDESHAGEN 26), trat bei unseren Versuchen also nicht ein. Auffällig war weiterhin, dass der Niveauunterschied, wie er sich in den Ausgangswerten vor dem Versuch zwischen den splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren darstellt, auch über sämtliche 4 Monate nahezu unverändert erhalten bleibt.

Besonders deutlich, geradezu linear ist dies bei den Lymphozyten (Abbildung 10) zu sehen, aber auch bei den Granulozyten fällt es auf. Die Differenz zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren wird bei Letzteren nur unmerklich kleiner. Dieser Befund spricht dafür, dass der Einfluß der Milz, seien es humorale Hemmwirkungen auf das Knochenmark oder auch vermehrte Zerstörung in der Peripherie, sowohl beim Gesunden wie auch nach langer, die Leukopoese stimulierender Reizung vorhanden ist.

Die an die Splenektomie trotz des Verlustes an lymphatischen Parenchym sich anschliessende langwährende, die Granulozytose überdauernde Lymphozytose wurde klinisch schon oft beobachtet (BEGEMANN u. GEHLE 4, STÖRMER u. KAUTSCH 56, STREICHER 59) und auch bei Tierversuchen gefunden (BÜCHERL u. SCHWAB 6, PALMER 42,

RIGLER 45, SZASZ 62). SZASZ 62 und RIGLER 45 fanden wie wir, dass der Anstieg der Lymphozyten auf das vermehrte Auftreten grosser Zellen, die sie als unreif bezeichnen, zurückzuführen sei; SZASZ 62 gibt an, dass der Durchmesser der Lymphozyten sich durchschnittlich um 2 µ erhöhte.

Während wir den gleichen Befund wie SZASZ 62 und RIGLER 45 erheben konnten, möchten wir hinsichtlich der Deutung doch nicht der Meinung sein, dass es sich im wesentlichen um eine Vermehrung unreifer Lymphozyten handelt - denn regelrechte Lymphoblasten mit Nukleolen oder "cellules grumelées", wie sie als Vorstufen aus dem Lymphknotenpunktat bekannt sind, waren nicht zu sehen - sondern sind mehr der Meinung, dass es sich um aus dem RES aktivierte lymphoide Elemente handelt. STÖRER u. KAUTSCH 56 und WIEDERMANN u. WONDRAK 68 waren ähnlicher Ansicht.

IV. Zusammenfassung

An Swiss-Mäusen und Meerschweinchen wurden die hämatologischen Veränderungen studiert, welche bei langdauernder Pyrexal- oder Pyripherverabfolgung auftreten. Die Versuche mit Swiss-Mäusen liefen über fünf Wochen, jene mit Meerschweinchen über vier Monate. Ähnliche Langzeitversuche mit den beiden genannten Stoffen sind bisher noch nicht durchgeführt worden. Besondere Beachtung wurde der Frage geschenkt, ob durch den langdauernden, das Knochenmark stimulierenden Reiz leukaemoide Reaktionen oder ähnliche Zustände erzeugt werden können. Mit dieser Möglichkeit musste gerechnet werden, da die Pyripher- oder Pyrexalapplikation in der von uns gewählten Versuchsanordnung humorale Reaktionen verursachte, wie sie bei chronischen Infektionen gesehen werden. Dies ging u.a. auch aus den abschliessenden elektrophoretischen Serumeiweißuntersuchungen hervor.

Um die Disposition für eventuelle überschiessende Reaktionen des hämatopoetischen Apparates zu erhöhen, wurde die eine Hälfte der Versuchstiere splenektomiert. Trotzdem kam es in keinem Falle zu einer leukaemoiden Reaktion, sondern nur zu einer chronischen Leukozytose auf Grund einer Vermehrung der Lymphozyten und vor allem der reifen neutrophilen Granulozyten, in erster Linie der Segmentkernigen - nur wenige Stabkernige und keine Metamyelozyten oder Myelozyten wurden beobachtet. Diesem Bild einer "reifen neutrophilen Leukozytose" entsprach das Knochenmark, welches bei den pyrexal- und pyripherbeeinflussten Tieren gegenüber den Kontrollen eine deutliche Rechtsverschiebung aufwies. Dieser Befund ergab sich sowohl bei splenektomierten als auch nicht splenektomierten pyrexal- oder pyripherbeeinflussten Tieren. Deshalb kann gefolgert werden, dass die chronische, reife, neutrophile Leukozytose nicht durch eine verminderte Zerstörung wegen des Wegfalles der Milz, sondern durch eine beschleunigte Ausreifung im Knochenmark bewirkt wurde.

Nur in einem Falle fand sich bei den histologischen Kontrollen der Organe eine metaplastische Blutbildung in der Milz nach

längerer Pyrexalbehandlung (Abb.13). Diese führte jedoch nicht zu einer leukaemoiden Reaktion im peripheren Blut.

Splenektomierte Tiere wiesen auf Grund einer Granulozyten- und Lymphozytenvermehrung schon vor Versuchsbeginn gegenüber den nicht splenektomierten Tieren ein erhöhtes Ausgangsniveau auf (Abb. 3, 5, 7 u. 10). Interessant ist, dass diese Differenz zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren auch nach viermonatiger Pyrexal- oder Pyriphervera bfolgung vorhanden war, obwohl die Lymphozytenzahl sich unterdessen etwa verdoppelt und die Zahl der Granulozyten sich um das Vierfache erhöht hatte. Diese bleibende Differenz zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Versuchstieren besagt, dass auch noch bei stark erhöhter Regeneration des Knochenmarks und des lymphatischen Systems der fehlende Einfluß der Milz, welcher bei dieser Versuchsanordnung im Wegfall einer Knochenmarkhemmung und nicht einer verminderten peripheren Zerstörung gesehen werden muß, sich bemerkbar macht.

Der zunächst paradox anmutende Befund, dass trotz Verminderung des lymphatischen Gewebes, wie es durch die Milzexstirpation bewirkt wird, eine erhöhte Lymphozytenzahl im peripheren Blut zu verzeichnen ist, muß wohl so erklärt werden, dass es sich dabei zum grossen Teil nur um "lymphoide" Zellen handelt, die dem ReS entstammen. Hierfür spräche auch die Beobachtung, dass vor allem mittelgrosse lymphoide Zellen, welche einen lockeren Kern und ein relativ grosses Zytoplasma haben, vermehrt nach der Splenektomie auftraten.

Prozentual die stärkste Vermehrung von allen weissen Blutzellen wiesen nach der chronischen Pyrexal- oder Pyriphervera bfolgung die Monozyten auf.

Die Autopsie und histologische Untersuchung von Leber und Milz deckte keine krankhaften Veränderungen auf, welche qualitativ auffällig gewesen wären und für eine spezielle Schädigungsart durch die bakteriogenen Reizstoffe gesprochen hätten. Lediglich unspezifische Zeichen, wie trübe Schwellung oder leichte Verfettung der Leber, liessen sich nachweisen.

V. Anhang

1. Weisse Blutstaten für Meerschweinchen.

A) Gesunde Kontrolltiere (Normalwerte)

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segmk.	Lymph.	Mono.
9800	-	196	196	3880	5150	294
6100	-	-	122	1960	3800	183
9100	-	91	273	3460	4740	545
7100	-	71	213	2840	3620	355
7100	-	213	142	2340	4260	142
6200	-	-	62	2360	3470	310
8500	355	85	170	2710	4930	340
10200	-	306	204	4380	4890	408
5200	-	52	52	1250	3700	156
85000	170	85	85	3310	4670	375
6500	-	130	130	2150	3960	130
6000	-	60	60	1680	3910	300
5700	-	57	114	2170	3300	114
6900	69	138	207	2420	3800	276
5600	-	-	56	1570	3860	112
4900	-	49	98	1180	3430	147
6700	-	67	134	2480	3900	134
6300	63	-	63	1760	4360	63
5600	-	112	112	1620	3580	168
6900	-	138	138	2205	4200	207
7800	78	468	234	3200	3820	156
6700	-	67	134	2120	4310	67

B) Splenektomierte Tiere

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segmk.	Lymph.	Mono.
11900	-	-	238	4403	7159	238
9300	-	-	93	2790	6415	93
10800	-	108	324	5175	5400	216
8500	-	-	170	2890	5355	255
10400	-	104	312	4056	6240	104
7600	76	--	152	2280	5168	152
9700	-	97	291	3693	6720	194
10900	-	-	327	3597	7194	109
7700	-	77	385	3157	4312	144
8150	-	-	163	3097	4808	244
9100	91	-	182	3276	5733	-
6300	-	126	126	1953	4221	126
13200	-	-	396	5676	7260	264

C) Zwischenzählung nach einwöchiger Reizung

1. Nicht splenektomierte Tiere

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segmk.	Lymph.	Mono.
10100	-	101	303	3737	6060	202
9800	-	98	196	3920	5488	304
10400	104	208	312	4472	5408	208
10700	214	214	214	4708	5350	214
8600	-	172	172	3182	5074	172

2. Splenektomierte Tiere

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segmk.	Lymph.	Mono.
15200	-	-	608	6640	8208	304
19600	-	-	1176	10780	8232	598
13800	138	-	966	7031	6346	276
158000	-	-	632	7426	7900	474
13600	-	272	408	5984	7072	272

D) Schlußzählung nach viermonatiger Reizung

1. Nicht splenektomierte Tiere

a) P y r i f e r

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segm.	Lymph.	Mono.
17800	178	534	712	8544	8010	534
19100	-	-	1146	12415	6303	384
23600	-	472	1180	14860	7788	472
13800	-	138	414	5244	8004	414
20400	-	204	816	10608	8160	1428
20800	416	416	624	10800	8944	416

b) P y r e x a l

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segm.	Lymph.	Mono.
20900	-	-	1672	13794	6479	627
16800	-	168	1008	10584	6204	504
19900	-	-	796	11940	6677	1392
18600	-	186	930	10416	6720	558
20700	-	-	1035	11171	8494	828

2. Splenektomierte Tiere

a) P y r i f e r

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segm.	Lymph.	Mono.
23600	-	-	944	12744	9148	698
22600	-	-	1130	9944	11980	678
20600	-	-	3296	12772	7416	412
29100	-	291	2910	16587	11058	1164
18500	185	185	1110	8140	9435	555
26500	-	-	2650	14840	10865	795

b) P y r e x a l

Gesamt	Baso.	Eos.	Stabk.	Segm.	Lymph.	Mono.
25200	-	-	2770	14112	10080	1008
17800	-	178	1246	10146	7120	356
25100	-	-	2761	15060	9538	502
21500	-	215	1505	10750	9890	860

2. Mittelwerte der nicht in den Abbildungen dargestellten Blutzellen von Meerschweinchen.

A Mittelwerte der Monozyten.

	nicht gereizte Tiere	nach einer Woche	nach 4 Monaten
nicht splenektomierte Tiere	226	220	687
splenektomierte Tiere	165	385	702

B Mittelwerte der Eosinophilen.

	nicht gereizte Tiere	nach einer Woche	nach 4 Monaten
nicht splenektomierte Tiere	108	159	54
splenektomierte Tiere	40	54	19

C Mittelwerte der Basophilen.

	nicht gereizte Tiere	nach einer Woche	nach 4 Monaten
nicht splenektomierte Tiere	33	63	54
splenektomierte Tiere	14	27	19

3. Knochenmarkauszählungen.

A Gesunde Kontrolltiere (Normalwerte)

Mybl.	Pro.	My.	Met.	St.	Seg.	Eos.	Bas.	Lym.	Mon.	Pl.	ly.	Ret.	Proe.	Mab.	No.	Mek.
4	21	75	107	79	98	47	4	52	13	2	61		3	57	164	2
8	18	91	83	95	96	16	2	76	15	5	68		4	70	211	2
8	25	92	106	78	83	19	-	75	14	7	85		5	65	176	-
6	21	80	86	85	101	41	-	72	8	6	74		6	64	128	2
5	24	99	112	94	90	10	-	61	7	4	59		3	69	85	1
Mittelwerte																
6	22	87	99	86	93	27	1,2	67	11	5	69		4	65	153	1,4

B Mit Pyrexal oder Pyrifer gereizte Tiere

1. Nicht operierte Tiere.

Mybl.	Pro.	My.	Met.	St.	Seg.	Eos.	Bas.	Lym.	Mon.	Pl.	ly.	Ret.	Proe.	Mab.	No.	Mek.
7	14	75	85	116	114	40	1	38	10	4	45		18	72	167	1
1	9	72	82	150	98	13	1	62	13	5	54		7	106	265	1
7	15	69	95	113	106	37	1	45	12	7	38		12	88	225	2
3	13	60	79	154	122	20	-	41	8	5	49		5	59	162	-
1	8	67	92	128	124	4	-	70	6	6	52		2	85	168	4
3	14	61	86	138	128	17	1	43	9	3	39		5	55	148	1
Mittelwerte																
4	12	67	86	133	115	22	0,5	50	10	5	46		8	77	189	1,5

2. Splenektomierte Tiere.

Mybl.	Pro.	My.	Met.	St.	Seg.	Eos.	Bas.	Lym.	Mon.	Pl.	ly.	Ret.	Proe.	Mab.	No.	Mek.
5	12	77	94	141	111	5	-	43	12	8	58		11	81	204	2
2	15	58	75	119	134	26	2	55	14	3	46		6	66	159	1
2	16	61	85	125	102	42	-	56	11	6	56		17	89	152	-
2	14	77	101	134	107	9	-	52	4	3	36		5	66	201	-
4	13	73	97	132	110	19	-	44	8	4	28		6	72	186	1
1	10	78	86	122	117	31	2	42	11	5	33		4	70	208	1
3	14	63	66	135	131	9	3	61	15	8	38		4	56	193	2
3	19	66	74	127	118	39	1	47	6	11	29		2	46	129	-
1	6	44	69	145	185	8	-	36	6	10	41		3	73	169	3
4	14	65	86	142	112	18	-	49	10	8	51		11	79	230	3
Mittelwerte																
3	13	66	83	132	122	20	1	47	10	6	42		7	70	183	1,3

4. Elektrophoresebefunde (Mittelwerte).

A Gesunde Kontrolltiere (Normalwerte).

Ges.Eiweiß	Album.	α_1-Globul.	α_2-Globul.	β-Globul.	γ-Globul.
5,58 g%	2,64 g%	0,8 g%	0,69 g%	0,69 g%	0,76 g%

B Mit Pyrexal oder Pyrifer gereizte Tiere.

Ges.Eiweiß	Album.	α_1-Globul.	α_2-Globul.	β-Globul.	γ-Globul.
5,52 g%	2,17 g%	0,58 g%	1,09 g%	0,70 g%	0,98 g%

C Das extramedulläre Blutbildung aufweisende Tier.

Ges.Eiweiß	Album.	α_1-Globul.	α_2-Globul.	β-Globul.	γ-Globul.
5,3 g%	1,22 g%	0,32 g%	2,06 g%	0,79 g%	0,89 g%

VI. Literaturverzeichnis

1. Apitz, K.: Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien. Erg. Path. 35 (1940) 1.

2. Arends, A.: Blood disease and the so-called generalised non-reactive Tuberculosis (Typhobazillosis Landouzy, Sepsis tuberculosa acutissima). Acta med. scand. Stockh. 136 (1950) 417.

3. Barner, K.: Untersuchungen komatöser und präkomatöser Zustände bei Diabetes mellitus mit der biologischen Leukozytenkurve. Z. klin. Med. 105 (1927) 102.

4. Begemann, H. und W. Gehle: Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie. Dtsch. med. Wschr. 10 (1959) 449.

5. Berg, E., Brichzy, W., Braunhöfer, J., und K.Th. Schricker: Klinische Erfahrungen mit pyrogenen Liposacchariden. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62 (1956) 353.

6. Bücherl, E., und M. Schwab: Der Einfluß der Milz auf das weisse Blutbild. Klin. Wschr. 29 (1951) 731.

7. Buschmann, R.: Die Anwendung unspezifischer Reizkörper in der Balneotherapie unter Berücksichtigung der Körperkonstitution. Z. f. Rheumaf. 14 (1955) 186.

8. Chen, H. P., und D. V. Walz: Leukemoid reaction in the bone marrow, associated with malignant neoplasm. Amer. J. Path. 29 (1958) 345.

9. Custer und Crocker: The myeloleukemoid blcod picture associated with tuberculosis. Fol. hämat. 46 (1932).

10. Eckel, P.: Ein Fall von Typhobazillose Landouzy unter dem Bilde der aleukämischen Mikromyeloblastenleukämie. Med. Klin. 1929, 223.

11. Ehrhardt, H., und Th. Fischer: Knochenmarkfunktionsprüfungen bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten. Klin. Wschr. 40 (1962) 670.

12. Eichenberger, E., M. Schmidhauser-Kopp, H. Hurni, M. Friscay und C. Westphal: Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharid) aus Salmonella abortus equi. Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 1190.

13. Engelbart, K., und R. Kanter: Knochenmarkinsuffizienz bei generalisierter Tuberkulose. Münchn. med. Wschr. 102 (1960) 1062.

14. Fleischer, J.: Knochenmarkreaktionen bei Tumorkranken. Z. inn. Med. 15 (1960) 425.

15. Geißler, H., und H. Wurm: Tuberkulose und myeloblastische Reaktion. Klin. Wschr. 1959, 1212.

16. Groß, R.: Leukämie und Tuberkulose. Ärztl. Wschr. 10 (1955) 609.

17. Grunze, H.: Über Veränderungen des weissen Blutbildes und der blutbildenden Organe bei Kranken mit bösartigen Lungengeschwülsten. Klinische und vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen. Fol. haemat. 5, 1961, 207.

18. Hallhuber, M.J.: Leukämoid-myeloische Reaktion bei Lungentuberkulose. Wien. Z. inn. M. 29 (1948) 263.

19. Heilmeyer, L., und H. Begemann: Handbuch der Inneren Medizin, Band 2, Blut und Blutkrankheiten. Springer 1951.

20. Heilmeyer, L.: Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark. Klin. Wschr. 33 (1955) 689.

21. Hemmerling, H., und H. Schleusing: Leukämie und Tuberkulose. Dtsch. Arch. klin. Med. 157 (1927) 309.

22. Hensler, L.: Hohe Leukozytose durch Karzinom. Schweiz. med. Wschr. 83 (1953) 1032.

23. Hoff, F.: Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut. Z. f. exp. Med. 67 (1929) 615.

24. Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Thieme Stuttgart, 1962.

25. Hughes, I.T.: Leukämoid reactions in disseminated tuberkulosis. J. Clin. Path. 12 (1959) 307.

26. Hundeshagen, K.: Die Fiebererzeugung bei Laboratoriumstieren nebst Bemerkungen zur Fiebertherapie beim Menschen. Z. f. Immf. 90 (1937) 287.

27. Keiderling, W., F. Wöhler und O. Westphal: Über bakterielle Reizstoffe. Arch. exp. Path. 217 (1953) 293.

28. Keller, H. M., und L. Heilmeyer: Knochenmarkfunktionsprüfung mit unspezifischen Reizstoffen. Klin. Wschr. 37 (1959) 1003.

29. Keller, H.M.: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf apyrogene Dosen eines unspezifischen Reizstoffes. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63 (1956) 546.

30. Kraevski, N.: On the problem of the existence of leukemoid reactions and so-called reaction reticulosis. Probl. Gem. 5 (1960) 3.

31. Krümmel, E., und R. Stodtmeister: Myeloblastenleukämie und Myeloblastische Reaktion. Dtsch. Arch. klin. Med. 179 (1936) 268.

32. Lazló, G., und L. Marton: Knochenmarkuntersuchungen bei Tuberkulose. Fol. haemat. 64 (1943) 333.

33. Leubner, H., und K. Inama: Tuberkulöse und Knochenmarkreaktionen, im besonderen leukämoide Reaktionen. Z. klin. Med. 147 (1951) 456.

34. Linke, A., R. v. Ransbach und K. T. Schricker: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf unspezifische Reize. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63 (1956) 543.

35. Märki, H. H.: Über Korrelationen zwischen Leukozyten- und Serumproteinverhalten im Blut von Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 294.

36. Märki, H. H., und F. Wuhrmann: Abgrenzung und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 167.

37. Matissek, H.: Über die Bedeutung von Knochenmarkschäden für den areaktiven Verlauf generalisierter Tuberkulose. Virch. Arch. 308 (1943) 783.

38. Moeschlin, S.: Ausreifungszeit, Mitosedauer und täglicher Umsatz der granulierten Leukozyten. Helv. med. Acta 1945, 229.

39. Moeschlin, S.: Die Milzpunktion. Benno Schwabe, Basel 1947.

40. Nordenson, N.G.: Leukemoid reactions in adults. Nord. Med. (1959) 954.

41. Öhme, J., und W. Janssen: Leukämie im Kindesalter. Thieme, Leipzig 1958.

42. Palmer, J.G., I. Kemp, G.E. Cartwright and M.M. Wintrope: Studies on the effect of splenectomy on the total leukozyte count in the albino rat. Blood 6 (1953) 3.

43. Reinwein, H., und Rösing: Beiträge zur Symptomatologie der tuberkulösen hepatolienalen Erkrankung nach myeloischer Reaktion. Beitr. klin. Tbk. 92 (1938) 413.

44. Rietti, F.: Die akuten Leukämien. Erg. inn. Med. und Kindkh. 54 (1938) 397.

45. Rigler, R., W. Rosenkranz und I. Bouvier: Milz und Leukozytenzahl, eine experimentelle Studie. Wien. klin. Wschr. 71 (1959) 696.

46. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Thieme, Stuttgart 1960.

47. Rohr, K.: Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark. Med. Welt 52 (1938) 96.

48. Rohr, K.: Akute Leukose, Agranulozytose und ihre Wechselbeziehungen. Schweiz. med. Wschr. 74 (1944) 215.

49. Schermer, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. J. Ambrosius-Barth, Leipzig 1958.

50. Schindler, C.: Untersuchungen über das Auftreten der Myelozyten im Blut. Z. klin. Med. 54 (1904) 512.

51. Schmengler, E., und F. Krause: Zur Frage der myeloischen Reaktion bei Blutkrankheiten. Klin. Wschr. 1937, 156.

52. Schulten, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Thieme, Stuttgart 1953.

53. Schweers, A.: Über die akute myeloische Reaktion des weissen Blutbildes bei nicht leukämischen Erkrankungen. Z. klin. Med. 135 (1938) 258.

54. Seige, K., und W. Janssen: Zur Klinik und Morphologie myeloischer Reaktionen. Dtsch. Arch. klin. Med. 202 (1955) 446.

55. Söderström, N.: Identification of normal tissues and tumors by cytologic aspiration biopsy. Acta Societatis Med. Upsaliensis. 63 (1958) 53.

56. Störmer, H., und E. Kautsch: Die mesenchymale Reaktion beim Milzverlust des Gesunden. Med. Klin. 15 (1958) 628.

57. Streicher, H.J.: Pathophysiologische Grundlagen der Splenektomie. Langb. Arch. f. klin. Chir. Kongrbd. 289 (1958) 614.

58. Streicher, H.J.: Experimentelle Splenektomie in ihrer Wirkung auf Erythrozytenregeneration, Leukozytenregulation und Blutungsschock. Langb. Arch. klin. Chir. 293 (1960) 245.

59. Streicher, H.J.: Chirurgie der Milz. Springer 1961.

60. Streicher, H.J., und P.H. Schmidt: Die Knochenmarkpunktionsprüfung unter besonderer Berücksichtigung der Milzexstirpation. Klin. Wschr. 40 (1962) 667.

61. Szasz, G., und H. Lux: Hämatologische Veränderungen nach Splenektomie. Z. ges. inn. Med. 16 (1960) 63.

62. Szasz, G., und I. Vörös: Einfluß der Splenektomie auf das Lymphozytenbild. Z. ges. inn. Med. 16 (1960) 840.

63. Temka, T.: Physiologie der Milz. Handbuch d. ges. Hämat., Urban-Schwarzenberg 1957, 413.

64. Voit, K., und W. Tilling: Klinische Erfahrungen mit einem hochgereinigten Bakterienpyrogen. Ärztl. Wschr. 9 (1954) 730.

65. Walbach, G.: Über die Grenzen zwischen Leukämie und Infekt. Fol. Haemat. 47 (1932) 278.

66. Wendt, F., und I.Y. Kim: Über die Pathogenese des Fiebers beim Menschen. 1. Verhalten der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten nach Injektion von bakteriellem Endoxin. Z. f. ges. exp. Med. 131, (1959) 246.

67. Wenzel, E.: Weisses Blutbild und Fiebertherapie. Z.f. d. ges. inn. Med. 7 (1952) 486.

68. Wiedermann, B., und E. Wondrak: Hämatologische und einige andere Befunde beim Milzverlust des Gesunden. Z. ges. inn. Med. 13 (1962) 20.

69. Zadek, I., und A. Sonnenfeld: Das klinische und hämatologische Krankheitsbild der metastatischen Knochengeschwülste. Klin. Wschr. 1930, 2245.

VII. Lebenslauf.

Als Sohn des Arztes Dr. Fritz Laessing und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Alf, wurde ich am 8.8.1937 in Hamburg geboren. Die ersten Jahre meiner Kindheit verbrachte ich mit meinen Eltern in Hamburg. Während des Krieges wurden meine Mutter und ich nach Halle an der Saale und nach Thorn in Westpreussen verschlagen. Mein Vater war zu dieser Zeit Soldat. Im Januar 1945 mussten wir aus Thorn flüchten, wir gingen wieder nach Hamburg, wo ich im August 1945 eingeschult wurde. 1949 kam ich auf ein humanistisches Gymnasium und bestand dort 1957 die Reifeprüfung. Im Frühjahr 1957 begann ich mein Medizinstudium in Hamburg, dort erfolgte auch 1959 das Physikum. Nach einigen Semestern in Innsbruck und Freiburg schloß sich im Juli 1963 das Staatsexamen in Berlin an.